



Espacenet

Bibliographic data: FR 2597102 (A1)

Derivatives of alpha -(7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyrid-5-yl)phenylacetic acid, process for their preparation, their application as medicament and the compositions which contain them

Publication date: 1987-10-16

Inventor(s): FREHEL DANIEL; MAFFRAND JEAN-PIERRE; VALLEE ERIC; BADORC ALAIN ±

Applicant(s): SANOFI SA [FR] ±

Classification:

- international: **C07D495/04**; (IPC1-7): A61K31/38; A61K31/435; A61K31/435; C07D211/74; C07D333/00; C07D495/04; C07D495/04
- European: C07D495/04

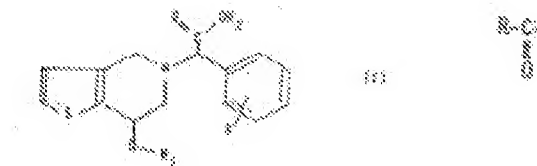
Application number: FR19860005818 19860414

Priority number (s): FR19860005818 19860414

Also published as: ● FR 2597102 (B1)

Cited documents: FR2530247 (A1) FR2312247 (A1) [View all](#)

Abstract of FR 2597102 (A1)



Derivatives of alpha -(7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyrid-5-yl)phenylacetic acid, a process for preparing them and their applications in therapeutics. These derivatives correspond to the general formula: in which: - R1 can be hydrogen, a saturated or unsaturated, linear or branched, lower alkyl group, an optionally substituted aralkyl group, or an acyl group of formula: in which R represents a linear or branched lower alkyl group, or an optionally substituted aryl or aralkyl group. - R2 can be hydrogen, a saturated or unsaturated, linear or branched, lower alkyl group, or an optionally substituted aralkyl group. - X can be hydrogen, a halogen, or a lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl, nitro, cyano, carboxy or alkoxycarbonyl radical. The invention also comprises addition salts with pharmaceutically acceptable, inorganic or organic, acids or bases, as well as each diastereoisomer or their mixtures. The invention also relates to their application as medicaments and to the compositions which contain them.

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 597 102

②1 N° d'enregistrement national :

86 05818

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 495/04; A 61 K 31/435 // (C07D 495/04,
333 :00, 211 :74) (A61K 31/435, 31 :38).

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 14 avril 1986.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 42 du 16 octobre 1987.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SANOFI, société anonyme.* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Daniel Frehel, Jean-Pierre Maffrand, Eric
Vallée et Alain Badorc.

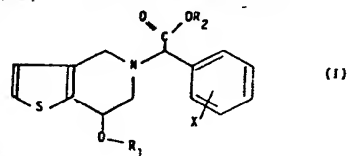
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Armand Amselem.

⑤4 Dérivés de l'acide α -[hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno (3,2-c) pyridyl-5] phényl acétique, leur procédé de
préparation, leur application comme médicament et les compositions les renfermant.

⑤7 L'invention est relative à des dérivés de l'acide α -
[hydroxy-7 tétrahydro 4,5,6,7 thiéno 3,2-c pyridyl-5]-phénylacé-
tique, à un procédé pour les préparer et à leurs applications en
thérapeutique.

Ces dérivés répondent à la formule générale :



dans laquelle :

— R₁ peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur
linéaire ou ramifié, saturé ou non, un groupe aralcoyle éventuel-
lement substitué ou un groupe acyle de formule :



dans lequel R représente un groupe alcoyle inférieur, linéaire
ou ramifié, un groupe aryle ou aralcoyle éventuellement substi-
tué.

— R₂ peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur
linéaire ou ramifié, saturé ou non, un groupe aralcoyle éventuel-
lement substitué.

— X peut être l'hydrogène, un halogène, un radical al-
coyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle, nitro, cyano,
carboxy ou alcoxycarbonyle.

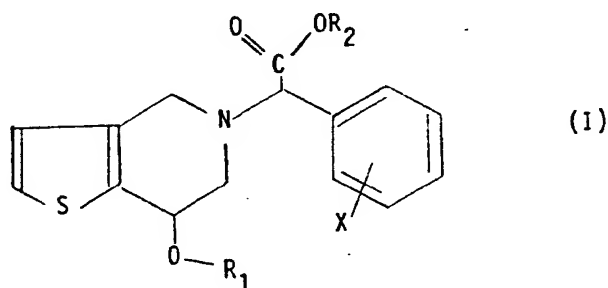
L'invention comprend aussi des sels d'additions avec les
acides ou les bases minéraux ou organiques pharmaceutique-
ment acceptables, ainsi que chaque diastéréoisomères ou leurs
mélanges.

L'invention est également relative à leur application à titre
de médicaments et aux compositions les renfermant.

FR 2 597 102 - A1

L'invention est relative à de nouveaux dérivés de l'acide α -hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-57-phénylacétique, à un procédé pour les préparer et à leurs applications en thérapeutique.

Ces dérivés répondent à la formule générale :



dans laquelle :

- 15
- R₁ peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, saturé ou non, un groupe aralcoyle éventuellement substitué ou un groupe acyle de formule :



20 dans lequel R représente un groupe alcoyle inférieur, linéaire ou ramifié, un groupe aryle ou aralcoyle éventuellement substitué.

- 25
- R₂ peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, saturé ou non, un groupe aralcoyle éventuellement substitué.
 - X peut être l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle, nitro, cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle.

25 L'invention comprend aussi des sels d'addition avec les acides ou les bases minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables, ainsi que chaque diastéréoisomère ou leurs mélanges.

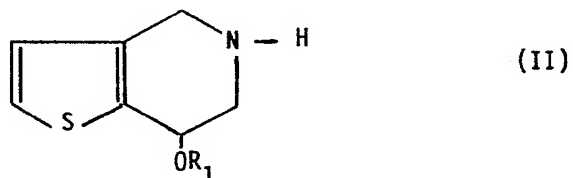
Par groupe alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur on entend une chaîne hydrocarbonée saturée en C₁ à C₆ ou insaturée.

Par groupe aralcoyle on entend un groupe benzyle, phénéthyle.

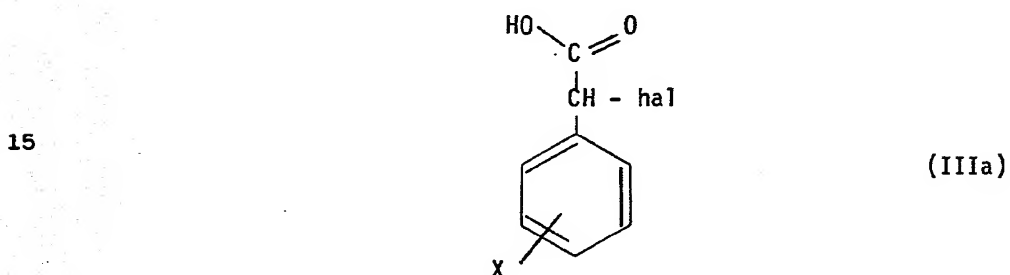
30 Les composés ci-dessus de formule (I), comportant au moins deux centres asymétriques, peuvent exister sous forme de plusieurs diastéréoisomères. L'invention concerne aussi bien chaque diastéréoisomère que leur mélange.

35 Il y a lieu de préciser que des dérivés de la thiéno-pyridine ont été décrits dans le brevet français n° 2215948 et parmi ceux-ci la Ticlopidine, douée d'intéressantes propriétés antiagrégante plaquettaire et antithrombotique, a fait l'objet de nombreuses études (Haemostasis, 13, supplément 1, 1983).

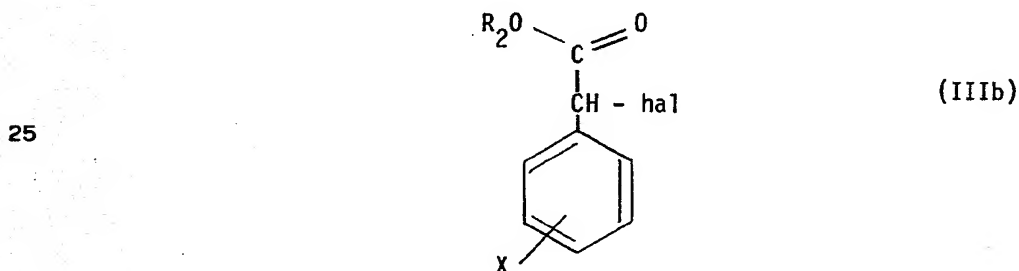
L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) ci-dessus, caractérisé en ce que l'on prépare les acides et les esters de l'invention, dans lesquels R₂ représente respectivement l'hydrogène, un groupe alcoyle ou aralcoyle, par condensation de l'hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridine de formule (II) :



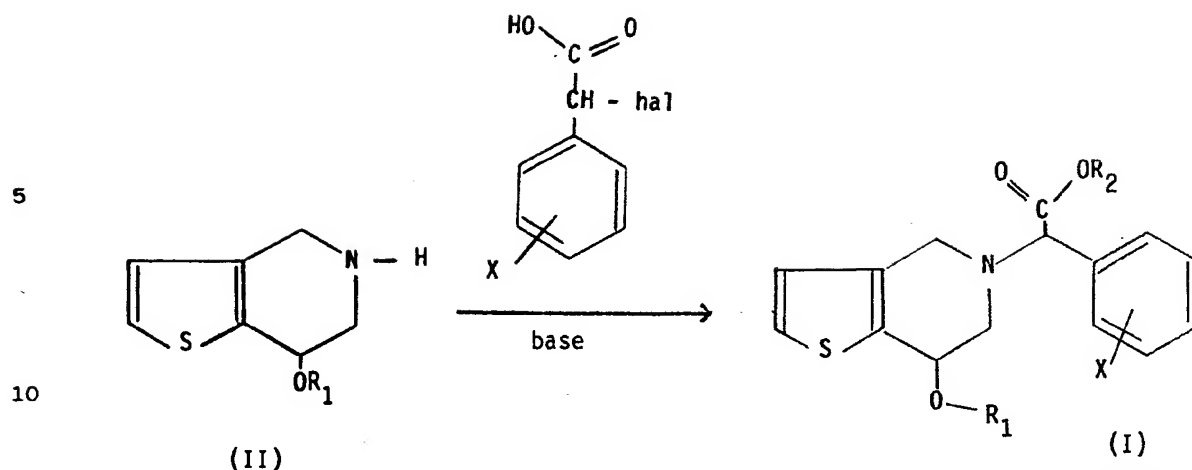
10 soit avec un acide α-halogénophénylacétique de formule (IIIa) :



20 soit avec un α-halogénophénylacétate d'alcoyle de formule (IIIb) :



30 dans lesquelles hal est un halogène, notamment le chlore, le brome et l'iode et X et R₂ prennent les valeurs définies ci-dessus, selon le schéma réactionnel ci-après.



Cette condensation s'effectue en présence d'une base faible, notamment un carbonate de métal alcalin tel que le carbonate de sodium ou de potassium, dans un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou le diméthoxy-1,2 éthane, à des températures comprises entre 40°C et le point d'ébullition du solvant.

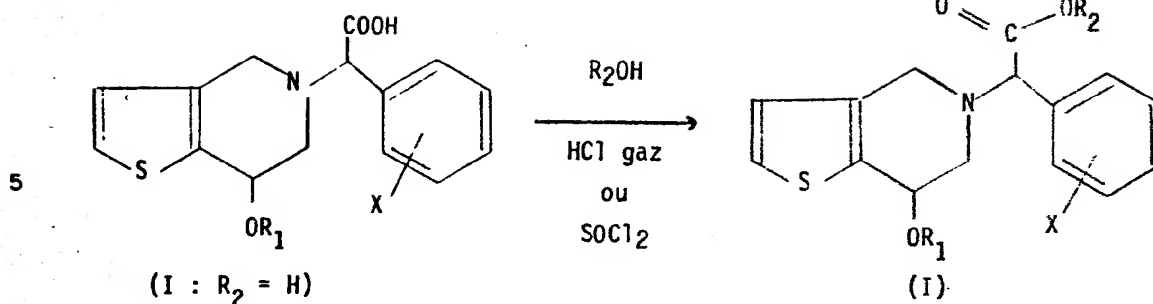
Les acides α -halogénophénylacétiques de formule (IIIa) et les esters α -halogénés de formule (IIIb) sont préparés selon des méthodes connues : par exemple, E.L. ELIEL et al., Organic Syntheses, Coll., Vol. IV, J. Wiley and Sons Inc., New-York, 1963, p. 169 .

L'hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridine (II : $R_1 = H$) est obtenue selon le procédé décrit dans la littérature (J.P. Maffrand et al., J. Heterocyclic Chem., 1976, 13, 1347).

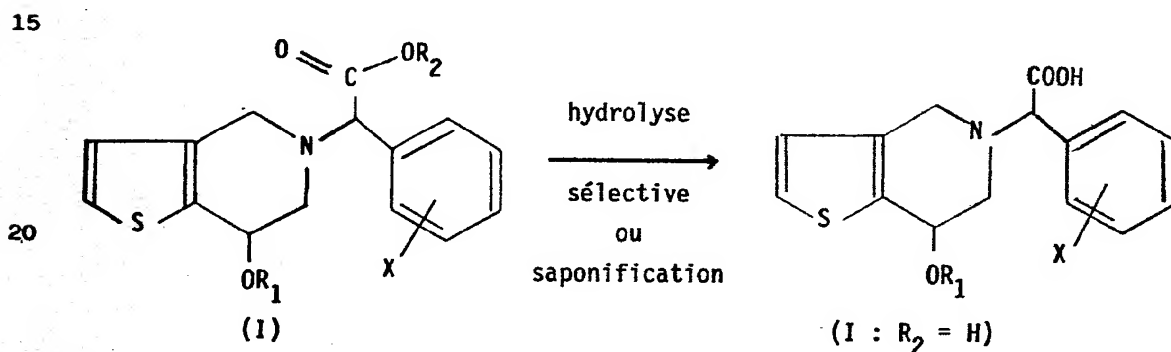
Les alcoxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridine (II : $R_1 =$ alcoyle) sont obtenues selon le procédé décrit dans le brevet français n° 2312246.

Selon une autre variante, les esters de formule (I) dans laquelle R_2 est un groupe alcoyle, peuvent être obtenus à partir de l'acide de formule (I) dans laquelle R_2 est l'hydrogène.

S'il est tout-à-fait possible d'obtenir tous les esters de formule (I) dans laquelle R_2 est un groupe alcoyle ou aralcoyle, tel que défini ci-dessus, par réaction entre les composés de formule (IIa) et (IIIb), il est préférable, sur le plan économique, de préparer certains d'entr'eux et notamment les esters supérieurs à partir de l'acide de formule (I) dans laquelle R_2 est l'hydrogène et de l'alcool R_2OH correspondant, en présence de gaz chlorhydrique ou de chlorure de thionyle, par les méthodes connues, selon le schéma réactionnel ci-après.



10 L'acide de formule (I) dans laquelle R_2 est l'hydrogène, peut être obtenu par hydrolyse sélective ou saponification des esters de formule (I) dans laquelle R_2 est un groupe alcoyle ou aralcoyle, tel que défini ci-dessus, selon le schéma réactionnel :

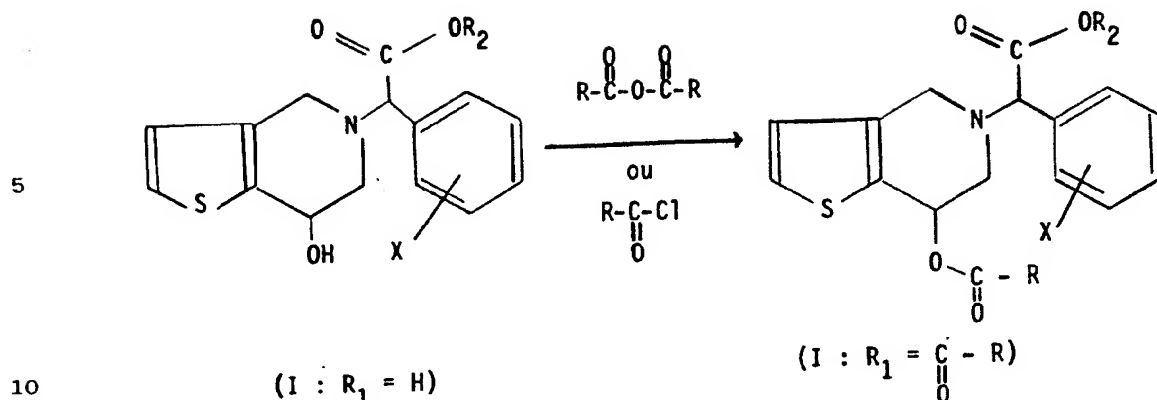


25 Notamment, l'hydrolyse de l'ester tertibutylique de formule (I : $R_2 =$ tertibutyle) s'opère dans un milieu acide tel que l'acide trifluoroacétique, l'acide formique à 98 p.100, à des températures comprises entre 5°C et le point d'ébullition du milieu réactionnel.

30 La saponification des composés de formule (I) s'opère dans un solvant hydroalcoolique (R_2OH-H_2O) en présence d'un équivalent d'hydroxyde alcalin tel que l'hydroxyde de sodium ou de potassium à température ambiante. La neutralisation par un équivalent d'acide minéral aqueux tel que l'acide chlorhydrique 1N ou l'acide bromhydrique 1N, permet d'isoler directement l'acide.

35 L'acylation des composés de formule (I) dans laquelle R_1 est l'hydrogène peut être effectuée par des méthodes utilisées couramment dans la littérature. En particulier, l'acylation par un anhydride d'acide carboxylique de formule $R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R$, ou un halogénure d'acide carboxylique de formule $R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Cl$,

40 dans lesquelles R a les significations précédemment décrites, selon le schéma réactionnel :



20

Cette acylation s'opère en présence d'une base organique tertiaire telle que la triéthylamine, la triméthylamine, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le tétrahydrofurane à des températures comprises entre 15° et 40°C. L'acylation par des anhydrides d'acides carboxyliques peut s'opérer dans un solvant tel que la pyridine, qui sert à la fois d'agent basique et de solvant, à des températures comprises entre 15° et 40°C.

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés, à titre d'illustration de l'invention.

Exemple 1 :

α -(hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)- acétate de méthyle (I : $R_1 = H$; $R_2 = CH_3$; $X = 2-Cl$), dérivé n° 1

On dissout 8 g (0.042 mole) de chlorhydrate d'hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2c) pyridine (II : $R_1 = H$) dans 80 ml de diméthylformamide. On ajoute 8.64 g (0.063 mole) de carbonate de potassium puis 9.14 g (0.042 mole) de -chloro-2 phényl)-acétate de méthyle (IIIb : $R_2 = CH_3$; Hal = Cl ; $X = 2-Cl$) et chauffe le milieu réactionnel à 70°C, sous atmosphère inerte, pendant 3 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé dans 250 ml d'eau et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont lavés abondamment avec de l'eau et séchés sur du sulfate de sodium sec. L'évaporation du solvant laisse un résidu que l'on purifie par chromatographie sur un lit de silice (élution avec de l'acétate d'éthyle). On récupère une résine orangée que l'on purifie par l'intermédiaire de son chlorhydrate.

Chlorhydrate, cristaux blancs, rendement : 49 %, F = 105°C (déc.)

IR(KBr) en cm^{-1} : 1755.

RMN ^1H (DMSO- d_6) en ppm : 7.66 (m, 5H) ; 6.76 (d, 1H) ; 5.75 et 5.53 (s, 1H, 2 diastéréoisomères) ; 4.96 (m, 1H) ; 4.03 (m, 2H) ; 3.70 (s, 3H) ; 3.40 (m, 2H).

Exemple 2 :

α -(hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate d'éthyle (I : $R_1 = H$; $R_2 = C_2H_5$; $X = 2-Cl$), dérivé n° 2.

Préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 par alcoylation de l'hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridine (II : $R_1 = H$) avec l' -chloro (chloro-2 phényl)- acétate d'éthyle (IIIb : $R_2 = C_2H_5$; $Hal = Cl$; $X = 2-Cl$).

Chlorhydrate, cristaux blancs, $F = 105^\circ C$ (déc.), rendement : 60 %.

IR(KBr) en cm^{-1} : 1745.

RMN 1H (DMSO- d_6) en ppm : 7.66 (m, 5H) ; 6.85 (d, 1H) ; 5.55 et 5.37 (s, 1H, 2 diastéréoisomères) ; 4.94 (m, 1H) ; 4.20 (q, 2H) ; 3.99 (s, 2H).

Exemple 3 :

α -(méthoxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno (3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)- acétate d'éthyle (I : $R_1 = CH_3$; $R_2 = C_2H_5$; $X = 2-Cl$), dérivé n° 3.

Préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 par alcoylation de la méthoxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno (3,2-c) pyridine (II : $R_1 = CH_3$) avec l' -chloro (chloro-2 phényl)- acétate d'éthyle (IIIb : $R_2 = C_2H_5$; $Hal = Cl$; $X = 2-Cl$).

Chlorhydrate, cristaux blancs, $F = 160^\circ C$ (déc.), rendement : 81 %

IR(KBr) en cm^{-1} : 1740.

RMN 1H (DMSO- d_6) en ppm : 7.69 (m, 5H) ; 6.87 (d, 1H) ; 5.62 et 5.34 (s, 1H, 2 diastéréoisomères) ; 4.70 (m, 1H) ; 3.41 et 3.33 (s, 3H, 2 diastéréoisomères).

Exemple 4 :

α -(méthoxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno (3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate d'éthyle (I : $R_1 = CH_3$; $R_2 = C_2H_5$; $X = 2-Cl$), dérivé n°3.

On dissout 4.03 g (0.01 mole) de chlorhydrate de l'acide -(méthoxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno (3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétique (I : $R_1 = CH_3$; $R_2 = H$; $X = 2-Cl$) dans 100 ml d'éthanol. Sous atmosphère inerte, à température maintenue entre 0° et $10^\circ C$, on ajoute goutte à goutte 10 ml de chlorure de thionyle et on abandonne une nuit à température ambiante. On évapore à sec et concrétise le résidu obtenu dans l'éther diisopropylique. Chlorhydrate, cristaux blancs, $F = 160^\circ C$ (déc.), rendement : 90 %.

Exemple 5 :

α -(hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno (3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate de tertiobutyle (I : $R_1 = H$; $R_2 = C(CH_3)_3$; $X = 2-Cl$), dérivé n° 4.

- 5 Préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 par alcoylation de l'hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno (3,2-c) pyridine (II : $R_1 = H$) avec l'-bromo (chloro-2 phényl)-acétate de tertiobutyle (IIIb : $R_2 = C(CH_3)_3$; $hal = Br$; $X = 2-Cl$).
- Huile jaune, rendement : 90 %.
- 10 IR (film) en cm^{-1} : 1735.
- RMN¹H (CDCl₃) en ppm : 7.42 (m, 5H) ; 6.70 (d, 1H) ; 4.91 et 4.86 (s, 1H, 2 diastéréoisomères) ; 4.70 (m, 1H) ; 1.30 (m, 9H).

Exemple 6 :

- 15 α -(méthoxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno (3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate de tertiobutyle (I : $R_1 = CH_3$; $R_2 = C(CH_3)_3$; $X = 2-Cl$), dérivé n° 5.

- 20 Préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 par alcoylation de la méthoxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridine (II : $R_1 = CH_3$) avec l'-bromo (chloro-2 phényl)-acétate de tertiobutyle (IIIb : $R_2 = C(CH_3)_3$; $hal = Br$; $X = 2-Cl$).
- Huile jaune, rendement : 89 %.
- IR (film) en cm^{-1} : 1740.
- 25 RMN¹H (CDCl₃) en ppm : 7.50 (m, 5H) ; 6.70 (d, 1H) ; 4.83 et 4.78 (s, 1H, 2 diastéréoisomères) ; 4.50 (m, 1H) ; 3.44 (s, 3H) ; 1.38 (m, 9H).

Exemple 7 :

- 30 α -(acétoxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno (3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate d'éthyle (I : $R_1 = COCH_3$; $R_2 = C_2H_5$; $X = 2-Cl$), dérivé n° 6.

- On dissout 2 g (0.005 mole) d'-(hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno (3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate d'éthyle (exemple 2) dans 20 ml de pyridine. A température ambiante et sous atmosphère inerte, on ajoute 7 ml d'anhydride acétique et laisse à température ambiante pendant une nuit.
- 35 On verse le milieu réactionnel sur 250 ml d'eau et extrait la phase aqueuse avec de l'éther diéthylique. Les extraits étherés sont lavés abondamment avec de l'eau et séchés sur sulfate de sodium sec. Le résidu est purifié par filtration sur un lit de silice (élution : éther diéthylique). Le résidu huileux est purifié par transformation en chlorhydrate.

Chlorhydrate, cristaux blancs, $F = 160^{\circ} \text{C}$ (déc.), rendement : 64 %.

IR (KBr) en cm^{-1} : 1745.

RMN^1H (DMSO-d_6) en ppm : 7.72 (m, 5H) ; 6.95 (d, 1H) ; 5.98 (m, 1H) ; 5.34 et 5.21 (s, 1H, 2 diastéréoisomères) ; 4.28 (q, 2H) ; 3.93 (m, 2H) ; 2.10 (s, 3H).

Exemple 8 :

Acide α -(hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno (3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétique (I : $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{H}$; $X = 2\text{-Cl}$), dérivé n° 7.

a) Saponification de l'ester (I : $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$; $X = 2\text{-Cl}$), dérivé n° 2.

On dissout 2 g (0.0052 mole) de chlorhydrate de 1'-(hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno (3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate d'éthyle (exemple 2) dans 20 ml d'éthanol. On ajoute goutte à goutte 11,3 ml d'une solution aqueuse 1N d'hydroxyde de sodium (soit 2.2 équivalents d'hydroxyde de sodium) et on laisse à température ambiante, sous atmosphère inerte pendant 20 heures. On dilue avec 200 ml d'eau et lave la phase aqueuse plusieurs fois avec de l'éther diéthylique, qui est écarté. La phase aqueuse est neutralisée avec de l'acide chlorhydrique aqueuse 1N. On extrait la phase aqueuse neutre avec du dichlorométhane. Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium sec et évaporés à sec. On récupère des cristaux beiges.

Cristaux beiges, $F = 130^{\circ}\text{C}$, rendement : 42 %.

IR (KBr) en cm^{-1} : 1720, 1640.

RMN^1H (DMSO-d_6) en ppm : 7.59 (m, 5H) ; 6.88 (d, 1H) ; 4.87 et 4.81 (s, 1H, 2 diastéréoisomères) ; 4.77 (m, 1H), 3.72 (m, 2H).

b) Hydrolyse sélective de l'ester tertibutylique (I : $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$; $X = 2\text{-Cl}$), dérivé n° 4.

On dissout 1.5 g (0.00395 mole) de -(hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno (3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate de tertibutyle (exemple 5) dans 15 ml d'acide acétique et ajoute à température ambiante, sous atmosphère inerte, 5 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 33 p.100 dans l'acide acétique. On laisse 1 heure à température ambiante sous bonne agitation. On verse dans un grand excès d'éther diéthylique. La gomme qui précipite est récupérée et concrétisée dans l'acétone.

Bromhydrate, cristaux blancs, $F = 215^{\circ} \text{C}$ (déc.), rendement : 66 %.

Les résultats pharmacologiques et toxicologiques qui sont rapportés ci-dessous mettent en évidence les propriétés des dérivés de l'invention tant sur le plan de la toxicité et de la tolérance, que sur le plan de leurs activités, notamment inhibitrice de l'agrégation plaquettaire et antithrombotique.

L'invention a donc encore pour objet un médicament présentant en particulier des activités inhibitrices de l'agrégation plaquettaire et anti-thrombotique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de formule (I) ou un sel d'addition avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

ETUDE TOXICOLOGIQUE

Les composés de l'invention bénéficient d'une bonne tolérance et d'une faible toxicité.

En outre, les essais effectués sur les toxicités aiguë, subchronique et chronique, chez différentes espèces animales, n'ont pas permis de mettre en évidence une quelconque réaction locale ou générale, perturbation ou anomalie dans les examens biochimiques, macroscopiques ou microscopiques effectués durant cette expérimentation.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Cette étude qui a été effectuée comparativement au composé le plus représentatif du brevet cité plus haut, la Ticlopidine, a mis en évidence les actions inhibitrice de l'agrégation plaquettaire et anti-thrombotique des dérivés de l'invention.

1°) Action inhibitrice de l'agrégation plaquettaire

Cette expérimentation est effectuée sur le rat qui a reçu, pendant 3 jours, par la voie orale, le composé à tester aux temps -48 h, -24 h et -2 h. Au temps 0 h, on prélève 4 ml de sang selon la technique de Renaud à la veine jugulaire de l'animal anesthésié. C'est le sang citraté qui est utilisé dans les mesures d'agrégation.

a) Mesure de l'agrégation plaquettaire à l'A.D.P.

2 ml de sang citraté sont rapidement versés dans un becher placé sur un agitateur magnétique et pourvu d'une barre aimantée. Après quelques secondes d'agitation, on introduit dans le becher 0,4 ml d'une solution contenant 0,66 µg d'adénosine-diphosphate (A.D.P.) par ml. Après 90 secondes d'agitation, on procède à deux prélèvements de 0,5 ml de sang :

- le premier est mélangé avec 0,5 ml d'une solution EDTA-formol,
- le deuxième est mélangé avec 0,5 ml d'une solution EDTA seulement.

L'addition d'EDTA-formol a pour but de stabiliser le sang et donc de fixer l'agrégation tandis que l'EDTA provoque au contraire la désagrégation de tous les amas plaquettaires.

Après un repos de 10 minutes et une centrifugation des 2 mélanges à vitesse lente pendant 5 minutes, afin de séparer les globules rouges, le plasma riche en plaquettes (PRP) surnageant est prélevé, dilué et numéré en plaquettes.

L'intensité de l'agrégation est déterminée par le rapport :

$$\frac{\text{nombre de plaquettes dans EDTA-Formol}}{\text{nombre de plaquettes dans EDTA}} \times 100 = \text{pourcentage de plaquettes non agrégées}$$

Le produit à tester est d'autant plus inhibiteur de l'agrégation plaquettaire que le rapport se rapproche de 100.

On détermine ainsi dans le lot traité par le dérivé n°1, le lot de référence traité par la Ticlopidine et le lot témoin non traité, le pourcentage de plaquettes non agrégées et le pourcentage d'inhibition obtenu.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

Composés	Doses orales en mg/Kg/j	% de plaquettes non agrégées	% inhibition	Signification (p)
Témoin		4 ± 0		
Ticlopidine	200 x 3 j	14 ± 9	10	n.s
Dérivé N°1	200 x 3 j	32 ± 8	29	0,005

b) Mesure de l'agrégation plaquettaire au collagène

1,5 ml de sang citraté est additionné de 0,10 ml d'une solution contenant 10 µg de collagène par ml. Le milieu étant maintenu en agitation, le comptage des plaquettes est effectué sans interruption.

La diminution du nombre de plaquettes libres en fonction du temps est suivie en continu et permet de tracer une courbe dont la pente donne la vitesse initiale d'agrégation.

Les résultats exprimés en pourcentage de plaquettes non agrégées sont rassemblés dans le tableau suivant :

Composés	Doses orales en mg/Kg/j	% de plaquettes non agrégées	% inhibition	Signification (p)
Témoin		3,7 ± 0,3		
Ticlopidine	200 x 3 j	2,5 ± 0,2	32	0,05
Dérivé N°1	200 x 3 j	1,8 ± 0,3	51	0,001

c) Mesure de l'agrégation plaquettaire à l'acide arachidonique. 1,5 ml de sang citraté est additionné de 0,54 mM d'acide arachidonique. On détermine de la même manière la diminution du nombre de plaquettes en fonction du temps et les pourcentages d'inhibition.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant : 2597102

Composés	Doses orales en mg/Kg/j	% de plaquettes non agrégées	% inhibition	Signification (p)
Témoin		21 ± 4		
Ticlopidine	200 x 3 j	49 ± 8	35	0,05
Dérivé N°1	200 x 3 j	69 ± 7	61	0,001

2°) Activité anti-thrombotique

Cette activité a été étudiée selon la méthode de la Thrombose à la vrille qui consiste en une adaptation de la méthode de FRIEDMAN et al. (Am. J. Physiol., 1960, 199, 770-774). Une spirale métallique (bourse-pâte de dentiste) recoupée est insérée dans la veine cave inférieure du rat qui a reçu 48 heures, 24 heures et 2 heures auparavant un traitement per os de 200 mg/kg du composé à tester, en suspension dans 10 ml/kg d'une solution aqueuse de gomme arabique à 5 %.

Cinq heures après, cette spirale est prélevée avec le thrombus qu'elle retient, séchée délicatement par tamponnements successifs sur papier filtre et pesée. La spirale est ensuite débarrassée du thrombus, séchée de nouveau et pesée de nouveau. On obtient par différence le poids moyen du thrombus, et on détermine le pourcentage d'inhibition produit.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

Composés	Doses orales en mg/Kg/j	Poids du thrombus en mg	% inhibition	Signification (p)
Témoïn		4,47 \pm 0,23		
Ticlopidine	200 x 3 j	2,03 \pm 0,25	54	0,001
Dérivé N°1	200 x 3 j	1,20 \pm 0,11	68	0,001

Les études toxicologique et pharmacologique qui viennent d'être rapportées ont mis en évidence la faible toxicité des composés de l'invention, ainsi que leur excellente tolérance et leurs intéressantes propriétés inhibitrice de l'agrégation plaquettaire et anti-thrombotique qui les rendent très utiles en thérapeutique humaine et vétérinaire.

Le médicament de l'invention peut être présenté pour l'administration orale sous forme de comprimés, comprimés dragéifiés, gélules, gouttes, granulés ou sirop. Il peut aussi être présenté pour l'administration rectale, sous forme de suppositoires et pour l'administration parentérale, sous forme de soluté injectable.

Chaque dose unitaire contient, avantageusement de 0,010 g à 0,500 g d'un dérivé de l'invention, les doses administrables journellement pouvant varier de 0,005 g à 1,00 g de principe actif en fonction de l'âge du malade et de la sévérité de l'affection traitée.

On donnera, ci-après, à titre d'exemples non limitatifs, quelques formulations pharmaceutiques du médicament de l'invention.

2597102

1/ Comprimés

Dérivé n° 1 0,250 g

Excipient : amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium, talc, gomme arabique, saccharose.

5

2/ Comprimés dragéifiés

Dérivé n° 2 0,150 g

Excipient : amidon de maïs, fécule de pomme de terre, acide stéarique, gomme laque, carboxyméthylcellulose sodique, talc, poudre de gomme arabique, sucre cristallisé, cire de carnauba, oxyde de fer jaune.

10

3/ Gélules

Dérivé n° 5 0,100 g

Excipient : stéarate de magnésium, lévulite, amidon de maïs, lactose.

15

4/ Soluté injectable

Dérivé n° 9 0,500 g

Solvant isotonique q.s.p... 10 ml

20

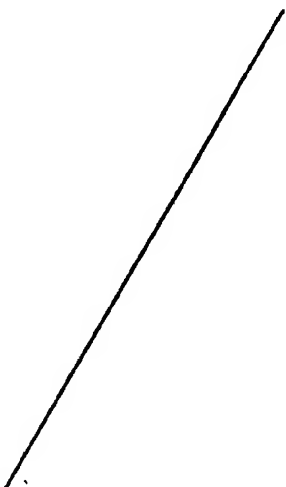
5/ Suppositoires

Dérivé n° 10 0,200 g

Triglycérides semi-synthétiques q.s.p. 1 suppositoire.

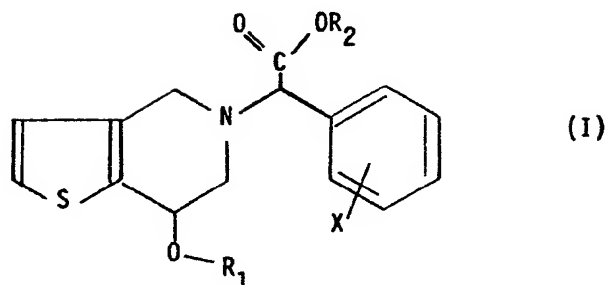
25

Par ses propriétés inhibitrices de l'agrégation plaquettaire et anti-thrombotique, le médicament de l'invention est indiqué dans la prévention et le traitement des maladies provoquant une modification pathologique de l'agrégation plaquettaire, telles que les maladies thrombo-emboliques.



REVENDICATIONS

1) Composés de formule :



dans laquelle :

- 15
- R₁ peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, saturé ou non, un groupe aralcoyle éventuellement substitué ou un groupe acyle de formule :



dans lequel R représente un groupe alcoyle inférieur, linéaire ou ramifié, un groupe aryle ou aralcoyle éventuellement substitué.

- 25
- R₂ peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, saturé ou non, un groupe aralcoyle éventuellement substitué.
 - X peut être l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle, nitro, cyano, carboxy ou alcoxycarbonyl, et leurs sels d'addition avec les acides ou les bases minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables ainsi que les stéréoisomères ou leurs mélanges.

30

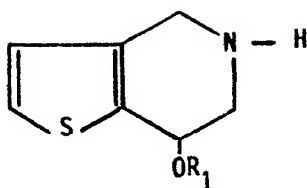
2) Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que X peut être l'hydrogène ou le chlore.

3) α-(hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-5] (chloro-2 phényl)-acétate de méthyle et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

35

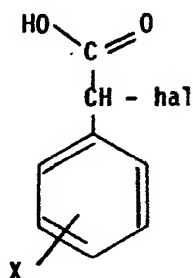
4) Procédé de préparation des composés de formule I selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on condense l'hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridine de formule (II)

2597102



(II)

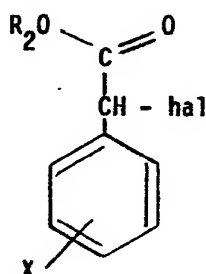
5 dans laquelle R_1 a les mêmes significations que dans la formule (I) soit avec un acide α -halogénophénylacétique de formule (IIIa)



(IIIa)

15

soit avec un α -halogénophénylacétate d'alcoyle de formule (IIIb)



(IIIb)

20

25 dans lesquels Hal ont un halogène et X et R_2 prennent les valeurs définies pour la formule (I).

5) Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que, selon une variante, les esters de formule (I) peuvent être préparés par estérification de l'acide de formule (I).

30 6) Procédé selon les revendications 4 et 5 caractérisé en ce que, selon une variante, les acides de formule (I) peuvent être préparés par hydrolyse sélective ou saponification des esters de formule (I).

7) Procédé selon l'une des revendications 4 à 6 caractérisé en ce que, selon une variante, les composés de formule (I) dans lesquels R_1 est un radical acyle peuvent être obtenus par acylation des composés de formule (I) dans
35 lesquels R_1 représente l'hydrogène.

2597102

- 8) Procédé selon l'une des revendications 4 à 7 caractérisé en ce que la condensation des composés II et III s'effectue en présence d'une base faible, notamment un carbonate de métal alcalin, dans un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou le diméthoxy-1,2 éthane, à des températures comprises entre 40°C et le point d'ébullition du solvant.
- 9) Médicament caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif un dérivé de formule (I) suivant la revendication (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable, ou l'un de ses diastéréoisomères ou leurs mélanges.
- 10) Médicament selon la revendication 9 caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif le α -(hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno (3,2-C) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate de méthyle ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable.
- 11) Médicament selon l'une des revendications 9 et 10 caractérisé en ce que chaque dose unitaire contient de 0,010 g à 0,500 g de principe actif.